



IFW
PATENT
671303-2001

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

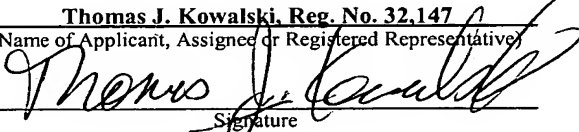
Applicant(s) : Masayuki NAKAMURA et al
Serial No. : 10/732,988
Filed : December 10, 2003
For : NOVEL ISOXAZOLOPYRIDONE DERIVATIVES AND
THEIR USE
Art Unit : 1614
Examiner : To Be Assigned

745 Fifth Avenue, New York, NY 10151

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on October 21, 2004

Thomas J. Kowalski, Reg. No. 32,147
(Name of Applicant, Assignee or Registered Representative)



Signature

October 21, 2004

Date of Signature

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

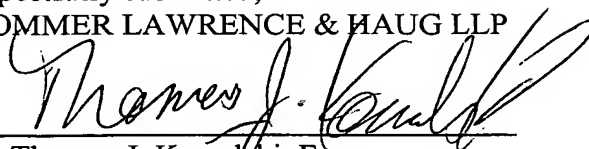
Sir:

Enclosed are certified copies of the priority documents for the above named application. Applicants hereby claim priority under 35 U.S.C. §§119 and 120 from International Patent Application No. PCT/JP02/05898, Japanese Application No. 2001-179801.

Acknowledgment of the claim of priority and of the receipt of said certified copies is requested.

Respectfully submitted,
FROMMER LAWRENCE & HAUG LLP

By:



Thomas J. Kowalski, Esq.

Reg. No. 32,147

T: (212) 588-0800

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
th this Office.

願 年 月 日
ate of Application: 2002年 6月13日

願 番 号
plication Number: PCT/JPO2/05898

願 人
plicant (s): 萬有製薬株式会社
中村 昌幸
栗原 秀樹
大久保 満
塚本 直大

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2004 年 10 月 14 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋

CERTIFIED COPY OF

出証平 16-500387

BEST AVAILABLE COPY

受理官庁用写し

1/5

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年06月11日（11.06.2002）火曜日 18時13分43秒

Pct-0206

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	PCT/JP02/05898
0-2	国際出願日	13.06.02
0-3	(受付印)	PCT International Application 日 本 国 特 許 庁
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	Pct-0206
I	発明の名称	新規イソキサゾロピリドン誘導体及びその用途
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	萬有製薬株式会社
II-4en	Name	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5ja	あて名:	103-8416 日本国 東京都 中央区 日本橋本町2-2-3
II-5en	Address:	2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03(3270)3222
II-9	ファクシミリ番号	03(327)3216

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年06月11日（11.06.2002）火曜日 18時13分43秒

Pct-0206

III-1 III-1-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4j a	氏名(姓名)	中村 昌幸
III-1-4e n	Name (LAST, First)	NAKAMURA, Masayuki
III-1-5j a	あて名:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
III-1-5e n	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4j a	氏名(姓名)	栗原 秀樹
III-2-4e n	Name (LAST, First)	KURIHARA, Hideki
III-2-5j a	あて名:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所
III-2-5e n	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4j a	氏名(姓名)	大久保 満
III-3-4e n	Name (LAST, First)	OHKUBO, Mitsuru
III-3-5j a	あて名:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
III-3-5e n	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年06月11日 (11.06.2002) 火曜日 18時13分43秒

Pct-0206

III-4 III-4-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-4-2 III-4-4j a III-4-4e n III-4-5j a	右の指定国についての出願人である。 氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	塚本 直大 TSUKAMOTO, Naohiro 300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-4-5e n	Address:	
III-4-6 III-4-7	国籍 (国名) 住所 (国名)	日本国 JP 日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	共通の代表者 (common representative)
IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	名称 Name あて名:	萬有製薬株式会社 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. 103-8416 日本国 東京都 中央区 日本橋本町 2 - 2 - 3 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan 03 (3270) 3222 03 (3270) 3216
IV-1-2en	Address:	
IV-1-3 IV-1-4	電話番号 ファクシミリ番号	
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW ZW

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年06月11日 (11.06.2002) 火曜日 18時13分43秒

Pct-0206

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張 出願日 出願番号 国名	2001年06月14日 (14.06.2001) 特願2001-179801 日本国 JP	
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て (米国を指定国とする場合)	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書 (申立てを含む)	5	-
IX-2	明細書	48	-
IX-3	請求の範囲	2	-
IX-4	要約	1	EZABST00.TXT
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	56	
IX-8	添付書類 手数料計算用紙	添付 ✓	添付された電子データ -
IX-17	PCT-EASYディスク	-	フルキップディスク
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名:	日本語	

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年06月11日（11.06.2002）火曜日 18時13分43秒

Pct-0206

X-1	提出者の記名押印	
X-1-1	氏名（姓名）	萬有製薬株式会社



受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	13.06.02
10-2	函面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足函面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は函面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	✓

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

明 細 書

新規イソキサゾロピリドン誘導体及びその用途

5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤として有用な新規なイソキサゾロピリドン誘導体及びその用途に関するものである。

10 背 景 技 術

グルタミン酸は中枢神経系において、興奮性伝達を媒介している神経伝達物質である。グルタミン酸は、種々の神経伝達作用に加えて神経細胞の生存と死、分化及び増殖、神経及びグリア細胞の発達、成熟あるいは発達脳の神経伝達効率の可塑的な変化といった多くの重要な脳機能に関係している（アニュアル レビュー オブ バイオフィジックス アンド バイオモレキュラー ストラクチャー (Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.), S. Nakanishi, M. Masu, 第23巻、第319頁-第348頁、1994年）。

薬理学的、分子生物学的研究により、ほ乳類の中枢神経系のグルタミン酸受容体は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体とメタボトロピックグルタミン酸受容体の2種類に分類されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体は、異なるサブユニット蛋白の複合体からなり、リガンドの結合により開閉されるイオンチャンネルである。一方、メタボトロピックグルタミン酸受容体はGTP結合蛋白に共役し、GTP結合蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャーの産生あるいはイオンチャンネルの活性を調節して作用を示す（ブレイン リサーチ レビューズ (Brain Res. Rev.), S. Nakanishi等、第26巻、第230頁-第235頁、1998年）。

これまでの研究によりメタボトロピックグルタミン酸受容体は、メタボトロ

ピックグルタミン酸受容体1乃至8の異なる8種類のサブタイプとして存在することが報告されている。これらは、アミノ酸配列の相同性、シグナル伝達、薬理学的特性により、3つのサブグループに分類される。細胞内シグナル伝達に対してグループI（メタボトロピックグルタミン酸受容体1及び5）はホスホリパーゼCを活性化し、グループII（メタボトロピックグルタミン酸受容体2及び3）及びグループIII（メタボトロピックグルタミン酸受容体4、6、7及び8）はアデニレートシクラーゼ活性を調節することにより、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激による蓄積を抑制する。また、グループIIはジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry、第42巻、第1027頁-第1040頁、1999年）に記載のLY354740によって選択的に活性化され、グループIIIはL-AP4により選択的に活性化される。さらに各種受容体は、網膜に特異的に存在するメタボトロピックグルタミン酸受容体6を除いて、脳・神経系の広い範囲に発現し、しかもそれぞれは特徴的な脳内分布を示し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を果たしていると考えられている（ニューロケミストリー インターナショナル（Neurochem. Int.）、D. Shepp等、第24巻、第439頁-第449頁、1994年；ヨーロッパアン ジャーナル オブ ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、J. Pin等、第375巻、第277頁-第294頁、1999年）。

また、以下に記載する種々の文献には、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤の有用性が示唆されている。

1. ニューロサイエンス（Neuroscience）、第19巻、第955頁-第963頁、1999年には、電気刺激、LiClによる不快な刺激によって生じた不安状態に基づく行動変化が、メタボトロピックグルタミン酸受容体7ノックアウトマウスでは見られないことが記載されている。

2. ヨーロッパアン ジャーナル オブ ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、第319巻、第153頁-第156頁、1997年には、メタボトロピックグルタミン酸受容体のグループIIIのアンタゴニストである α -メチルセリン- α -フوسفエート（MSOP）をラットの海馬に投与する

ことにより、コンフリクト状態からの緩解、抗不安作用を示すことが記載されている。

3. ビヘイビアラル ブレイン リサーチ (Behavioural Brain Res.)、第81巻、第69頁-第79頁、1996年には、L-AP4
5 誘発により引き起こされる学習障害が、メタボトロピックグルタミン酸受容体の
アンタゴニストであるMAP4によって抑制されることが記載されている。

4. また、ニューロファーマコロジー (Neuropharmacol.)、第
34巻、第991頁-第1001頁、1995年には、海馬で認められるシナプ
10 ス伝達効率の長期増強現象が前記L-AP4によって、抑制されることが記載さ
れている。

5. ニューロレポート (Neuroreport)、第7巻、第1469頁-第
1474頁、1996年には、前記L-AP4が痙攣誘発作用を有することが記
載されている。

6. ニューロファーマコロジー (Neuropharmacol.)、第38巻、
15 第1631頁-第1640頁、1999年には、線条体培養神経細胞に対して、
前記L-AP4を適用することにより、神経細胞死が誘導されることが記載され
ている。

7. ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル
セラピューティックス (JPEP)、第292巻、第406頁-第414頁、2
20 000年には、側座核に投与した前記L-AP4が水平方向の運動量を増加させ
ることが記載されている。

8. ペイン (Pain)、第85巻、第183頁-第189頁、2000年には、
中脳水道灰白質に投与したメタボトロピックグルタミン酸受容体アゴニストであ
るL-SOPがホルマリン投与による痛覚反応を増強すること、その増強反応が
25 前記MSOPにより遮断されることが記載されている。

上記の記載から、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤は、例えば不安
症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、てんか
ん等の各種精神疾患、例えばアルツハイマー病、多発梗塞性痴呆症等の各種痴呆
症或いは注意・認知機能障害、例えばパーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋

萎縮性側索硬化症等の退行性運動疾患、例えば脳梗塞、一過性脳虚血発作、或いは頭部外傷等による神経学的疾患、或いは神経障害、癌等による急性、持続性疼痛等の処置剤として有用である。

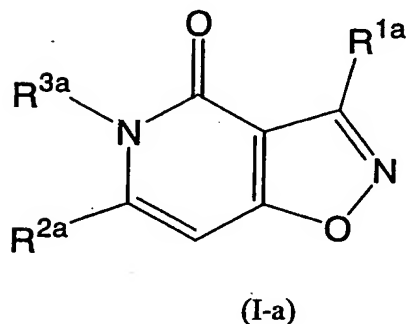
更に、本発明化合物と構造的に関連するイソキサゾロピリドン骨格を有する化合物が、例えば特開昭51-113,877（以下文献Aと略す）、特開昭52-19,675（以下文献Bと略す）等の開示されている。前記文献Aには、イソキサゾロピリドン誘導体が、血中脂質低下作用を有することが記載されている。また、文献Bには、イソキサゾロピリドン誘導体が医薬の中間体として開示されている。しかしながら、文献A及びBには、イソキサゾロピリドン誘導体がメタボトロピックグルタミン酸受容体のアンタゴニスト及び／又はアゴニストとしての機能を有することの記載はなく、またこれらについての示唆もない。

発 明 の 開 示

例えば不安症、心身症、強迫神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、疼痛又は退行性神経症等の処置剤として有用な新規なメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤を提供することを目的としている。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記式〔I-a〕で示される新規なイソキサゾロピリドン誘導体又はその塩が、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は新規な一般式〔I-a〕



〔式中、R^{1a}は置換されていてもよいヘテロアリール基又はフェニル基を示し、

R^{2a} は置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示し、 R^{3a} はメチル基を示す（ただし、（１） R^{1a} が無置換のフェニル基である場合、 R^{2a} はパラ置換のフェニル基であって、その置換基がメトキシ基、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、フルオロ基、プロモメチル基、ジメチルアミノメチル基である場合を、及び R^{2a} が無置換のヘテロアリール基である場合を意味せず、また（２） R^{1a} が４-トリル基又は４-フルオロフェニル基である場合、 R^{2a} は無置換のフェニル基、４-メトキシフェニル基又は４-フルオロフェニル基を意味しない）]で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩及びその用途に関するものである。

10 まず、本明細書中の語句について説明する。

本明細書中で用いる略号は、以下の通りである。

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド

15 CDI：カルボニルジイミダゾール

NCS：N-クロロスクシンイミド

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

PyBrop：プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

20 ト

以下に、本明細書中において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

25 「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数１乃至６の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1，1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1，2-ジメチルプロピル基、ヘキ

シル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1乃至3有する4乃至7員の単環を、又は該単環とベンゼン環又はピリジン環とが縮合したヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられ

る。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、それぞれ独立した前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

15 本発明に係るイソキサゾロピリドン誘導体について、更に具体的に開示するため、前記(I-a)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて更に詳細に説明する。

R^{1a} は、置換されていてもよい、ヘテロアリール基又はフェニル基を示す。

20 R^{1a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換された又は無置換の前記ヘテロアリール基を示す。

R^{1a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基それ自体としては、前記定義の「ヘテロアリール基」のうち、例えばピロリル基、ピリジル基が好ましく、ピリジル基等がより好ましい。

25 置換されたヘテロアリール基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、該置換基は、当該ヘテロアリール基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置

換基は同一又は異なってもよい。

該置換基としては、これらのうち、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、塩素原子、メチル基、エチル基等が挙げられる。

- R^{1a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、2-ピリジル基、
- 5 3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、4-ピロリル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-クロロ-4-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリ
- 10 ジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、4-メチル-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、4-メチル-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基等が挙げられ、これらのうち、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基が好ましい。

- 15 R^{1a} の「置換されていてもよいフェニル基」とは、置換された又は無置換のフェニル基を示す。

- 置換されたフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、該置換
- 20 基は、当該フェニル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

- 該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基等が好ましく、メトキシ基、メチレンジオキシ基等がより好ましい。
- 25

R^{1a} の「置換されていてもよいフェニル基」としては、例えば2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基等が好ましい。

従って、 R^{1a} の「置換されていてもよい、ヘテロアリール基又はフェニル基」としては、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基等がより好ましい。

R^{2a} の「置換されていてもよいフェニル基」とは、置換された又は無置換のフェニル基を意味する。

置換されたフェニル基の置換基としては、例えばニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、メチレンジオキシ基等が挙げられ、該置換基は、当該フェニル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基等が好ましく、メトキシ基、メチレンジオキシ基等がより好ましい。

R^{2a} の「置換されていてもよいフェニル基」としては、例えば2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基等が好ましい。

R^{2a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換された又は無置換のヘテロアリール基を意味する。

R^{2a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基それ自体としては、ピリジル基が好ましい。

置換されたヘテロアリール基の置換基としては、例えばニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該ヘテロアリール基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、ジ低級アルキル

アミノ基等が好ましい。

R^{2a} の「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、例えば5-メトキシ-3-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、3-ジメチルアミノ-4-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、2-ジメチルアミノ-4-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-2-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-2-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基等が好ましい。

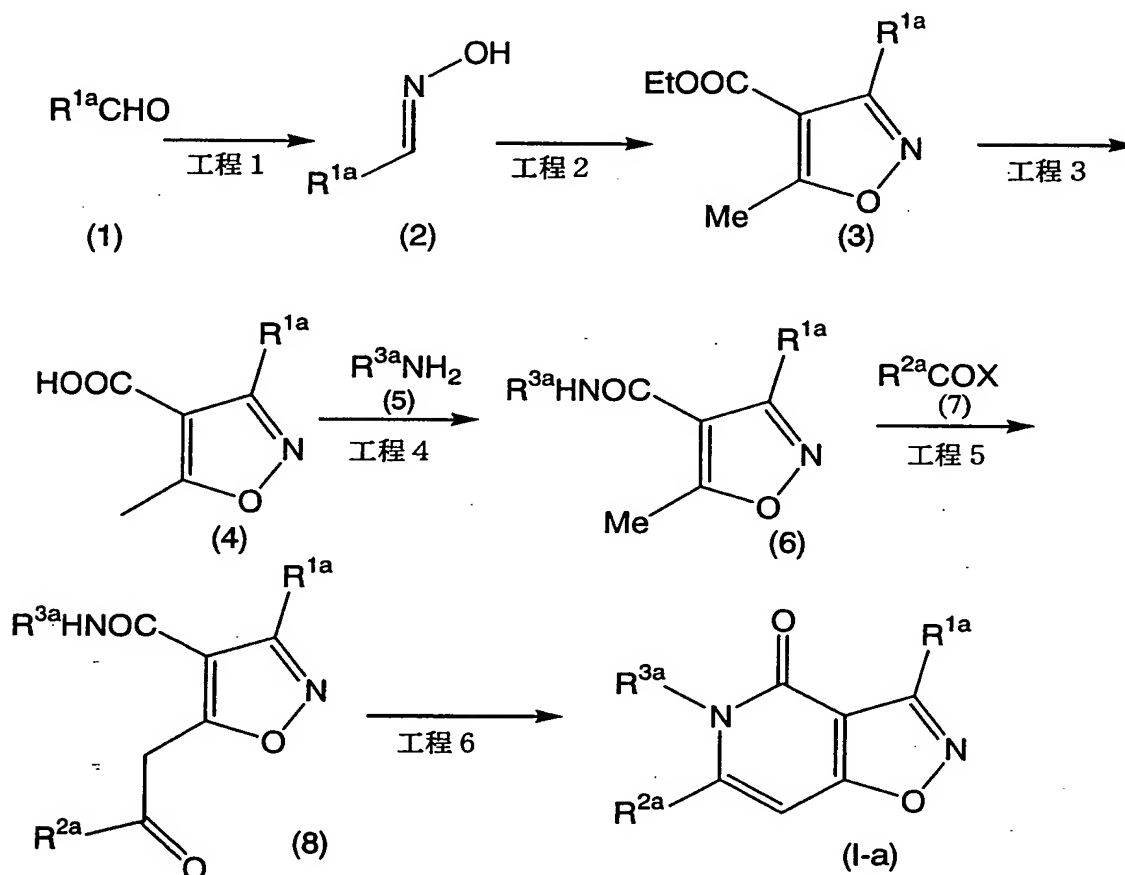
従って、 R^{2a} の「置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基」としては、例えばフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基等が好ましい。

本発明に係るイソキサゾロピリドン誘導体は、薬学的に許容される塩として、存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の溶媒和物、好ましくは水和物として存在してもよい。

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレ

オ 이성体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

- 5 本発明の化合物 [I-a] は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。好ましくは、例えば以下の方法により製造することができる。



[式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は前記定義に同じ]

- 10 (工程1) 本工程は、アルデヒド化合物(1)と塩酸ヒドロキシルアミンとを反応させて、化合物(2)を製造する方法である。用いられる塩酸ヒドロキシルアミンの量は、アルデヒド化合物(1)1当量に対して、通常1乃至2当量である。反応溶媒としては、例えば、MeOH、エタノール、水、DMF、N-メチルピロリジノン、N-エチルピロリジノン、DMSO等、或いはそれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、MeOH-水の混合溶媒が好ましい。このように
- 15

して得られる化合物(2)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程2)本工程は、上記工程1で得られた化合物(2)とNCSとを反応させて、ヒドロキサム酸クロライド化合物とした後に、次いでエチル-3-ピロリジンクロトン酸エステルを加えて、当該反応系中に塩基を作用させて、イソキサゾール化合物(3)を製造する方法である。用いられるNCSの量は、化合物(2)1当量に対して、通常1乃至1.5当量である。また、用いられるエチル-3-ピロリジンクロトン酸エステルの量は、当該ヒドロキサム酸化合物1当量に対して、通常1乃至2当量である。このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程3)本工程は、上記工程2で得られた化合物(3)のエチル基を除去して、化合物(4)を製造する方法である。本反応は、文献記載の方法(プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著 第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程4)本工程は、上記工程3で得られた化合物(4)又はその反応性誘導体とアミン化合物(5)とを反応させて、化合物(6)を製造する方法である。本反応は、文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当

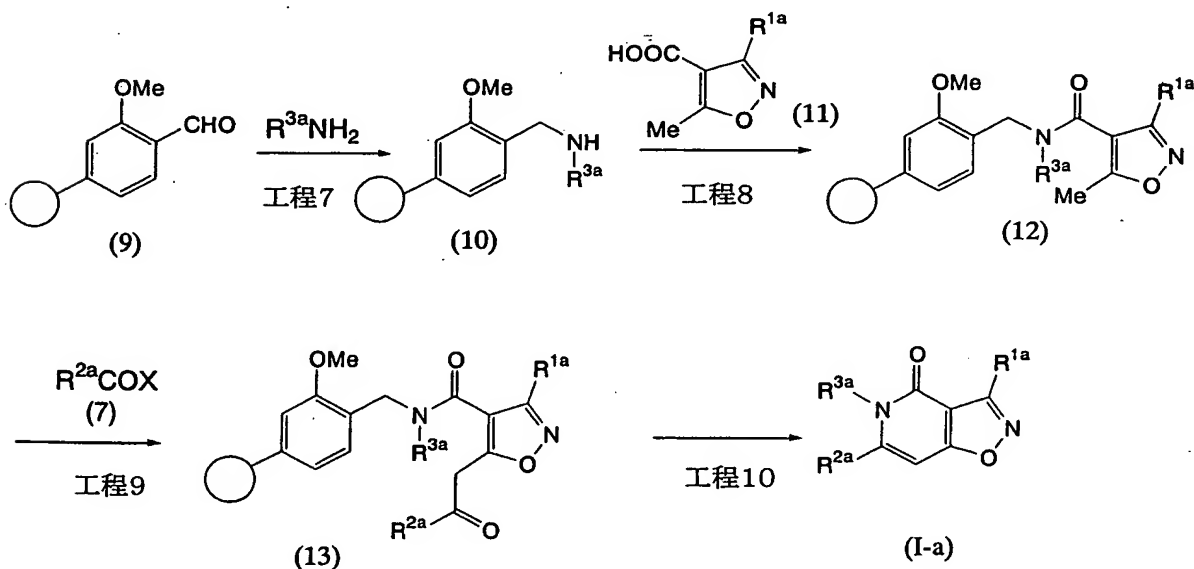
業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば、DCC、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホルリルエチル)カルボジイミド、CDI、ジフェニルリン酸アジド、塩化2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウム、PyBrop、シアノリン酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。用いられるカルボン酸又はその反応性誘導体の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(5) 1当量に対して、通常0.5乃至1当量、好ましくは0.5乃至0.8当量である。また、用いられる当該アミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、カルボン酸化合物(4)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは1乃至3当量である。ここにおいて、反応性誘導体としては、通常有機化学の分野において用いられる、例えば活性エステル誘導体、活性アミド誘導体等が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、DMF、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。反応時間は、通常1乃至12時間である。このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程5) 本工程は、塩基の存在下、上記工程4で得られた化合物(6)と化合物(7)とを反応させて、化合物(8)を製造する方法である。化合物(7)においてXは、脱離基を示すが、脱離基としては、例えば、低級アルコキシ基、塩素原子等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、これらのうち、n-ブチルリチウムが好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(6) 1当量に対して、通常2乃至3当量で

ある。用いられる化合物(7)の量は、化合物(6)1当量に対して、通常1.5乃至2.5当量である。反応溶媒としては、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。反応時間は、通常1乃至5時間である。このようにして得られる化合物(8)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程6)本工程は、酸の存在下、上記工程5で得られた化合物(8)を加熱還流することにより分子内環化反応に付し、化合物(I-a)を製造する方法である。用いられる酸としては、例えば、パラトルエンスルホン酸、塩酸、硫酸等が挙げられ、これらのうち、パラトルエンスルホン酸が好ましい。用いられる酸の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(8)1当量に対して、通常1乃至2当量である。反応溶媒としては、通常THF、ジオキサン、トルエン等が挙げられる。反応時間は、通常1乃至20時間、好ましくは1乃至5時間である。このようにして得られる化合物(I-a)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明の化合物(I-a)は、固相反応を用いることにより、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、○は、固相担体を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]

(工程 7) 本工程は、アルデヒド基を有した固相担体 (9) と 1 級アミン化合物 $R^{3a}NH_2$ とを反応させることにより、化合物 (10) を製造する方法である。

当該アルデヒド基を有した固相担体としては、例えば市販の Arg o Gel - M
5 B - CHO Res inTM等が挙げられる。本反応は、自体公知の還元的アミノ
化反応であり、文献記載の方法(ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー
(J. Org. Chem.)、第 60 巻、第 5742 頁、1995 年、等)、そ
れに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるアミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン等が
10 挙げられ、これらのうち、メチルアミンが好ましい。用いられる 1 級アミン R^{3a}
 NH_2 の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なる
が、固相担体 (9) 1 当量に対して、通常 3 乃至 10 当量である。用いられる
還元剤としては、例えば、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaCNBH_3$ 等
が挙げられ、これらのうち、 $NaBH(OAc)_3$ が好ましい。用いられる当該

15 還元剤の量は、化合物 (9) 1 当量に対して、通常 3 乃至 10 当量である。反応
溶媒としては、通常、DMF、THF、塩化メチレン、MeOH、エタノール、
トルエン、ベンゼン等、或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。また、当該反応
溶媒にさらに、当該反応溶媒の 1/50 乃至 1/10 の用量の酸を加えて、当該
反応を行ってもよい。当該酸としては、例えば酢酸等が挙げられる。このように
20 して得られる固相担体 (10) は、例えば、DMF、MeOH、EtOH、TH
F、塩化メチレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することに
より余分な試薬等を除去することができる。

(工程 8) 本工程は、上記工程 7 で得られた固相担体 (10) とイソキサゾー
ルカルボン酸 (11) 又はその反応性誘導体とを反応させて、化合物 (12) を
25 製造する方法である。具体的には、本反応は、通常のアミド形成反応を行えばよ
く、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能な
エステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等によ
り行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば、DCC、1-
エトキシカルボニル-2-エトキシー-1, 2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘ

キシルー 3- (2-モルホリルエチル) カルボジイミド、CDI、ジフェニルリン酸アジド、塩化 2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリウム、PyBrop、シアノリン酸ジエチル、1-エチルー 3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩等が挙げられ、これらのアミド形成試薬のうち、塩

5 化 2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリウムが好ましい。用いられるカルボン酸又はその反応性誘導体の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (10) 1 当量に対して、通常 3 乃至 10 当量、好ましくは 3 乃至 5 当量である。また、用いられる当該アミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、

10 化合物 (10) 1 当量に対して、通常 3 乃至 10 当量、好ましくは 3 乃至 5 当量である。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、DMF、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。反応時間は、通常 1 乃至 20 時間である。このようにして得られる固相担体 (12) は、例えば、DMF、MeOH、EtOH、THF、塩化メ

15 チレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することにより余分な試薬等を除去することができる。

(工程 9) 本工程は、上記工程 8 で得られた固相担体 (12) のイソキサゾールの 5 位のメチル基を塩基の存在下、脱プロトン化して、次いで当該脱プロトン化された固相担体とアリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) とを反応

20 させることにより化合物 (13) を製造する方法である。用いられる塩基としては、例えば、*n*-BuLi、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、これらのうち、カリウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (12) 1 当量に対して通常 3 乃至 10 当量

25 である。用いられるエステルの量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物 (12) 1 当量に対して通常 3 乃至 10 当量である。アリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) は、当該アリール基又はヘテロアリール基上に電子吸引基又は電子供与基を有していてもよい。当該アリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) は、市販のアリールカルボン酸

又はヘテロアリールカルボン酸とトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させることによって製造することができる。このようにして得られる化合物(13)は、例えば、DMF、MeOH、EtOH、THF、塩化メチレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することにより余分な試薬等を除去することができる。

(工程10)本工程は、上記工程9で得られた化合物(13)と酸とを反応させることにより、イソキサゾール誘導体を固相担体から遊離させると同時に、分子内環化反応をさせることによって、イソキサゾロピリドン誘導体(I-a)を製造する方法である。当該固相担体からの遊離反応は、通常の固相反応で用いられる固相担体から化合物を遊離する方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。イソキサゾロピリドン誘導体(I-a)は、具体的には、例えば、化合物(13)を有機酸を含有する不活性有機溶媒中で、室温下処理することによって製造することができる。当該有機酸としては、例えば、TFA等が挙げられる。また、当該不活性有機溶媒としては、例えば、塩化メチレン等が挙げられる。用いられる当該有機酸／不活性溶媒の容積比率は、通常10乃至100%、好ましくは20乃至50%である。さらに、当該分子内環化反応を完結させるために、固相担体を濾別後、濾液を減圧濃縮して、当該濾液にさらに90%TFA／塩化メチレンを加えて、当該反応液を室温にて、1乃至48時間、好ましくは2乃至24時間攪拌してもよい。このようにして得られる化合物(I-a)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

式(I-a)で表される化合物は、常法に従って医薬として許容されうる塩とすることができる。具体的には、上記式(I-a)の化合物が、当該分子内に、アミノ基等の塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。また、例えばR^{1a}の置換基がカルボキシル基等の酸性基を有する場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。更に、当該塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

次に、式（I-a）で表される本発明の化合物が示すメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用及びその試験方法を示す。

一般式（I-a）で表される本発明の化合物が、優れたメタボトロピックグルタミン酸受容体阻害作用を示すことは、例えば以下に示す試験方法1によって実証される。

（試験方法1）メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用

L IPOFECTAMINE（GibcoBRL社製）を使用して、ザ ジャーナル オブ バイオケミストリー（J. Biol. Chem.）、N. Okamoto等、第269巻、第1231頁—第1236頁、1994年、に記載のラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aのcDNAをCHO細胞にトランスフェクトし、ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7a安定発現株を得た。メタボトロピックグルタミン酸受容体7aをトランスフェクトされたCHO細胞にさらにザ ジャーナル オブ バイオケミストリー（J. Biol. Chem.）、S. Offermanns、M. I. Simon、第270巻、第15175頁—第15180頁、1995年に記載のGα15cDNAをトランスフェクトし、ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aとGα15を安定に発現する株を得た。メタボトロピックグルタミン酸受容体7aとGα15を安定に発現するCHO細胞をFluo-3AM（最終濃度4μM）とともに37℃で1時間インキュベートし、検定バッファ（2.5mM probenecid及び20mM HEPES（N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸）を含む1Xハンクス塩）で4回洗浄したのち、この細胞に対して $[Ca^{2+}]_i$ 測定を実施した。 $[Ca^{2+}]_i$ 測定は、蛍光定量イメージングプレートリーダー（FLIPR、Molecular Device社）を使用して実施した。L-AP4 0.5mMを作用薬として使用して拮抗物質の能力を測定した。

上記ハンクス塩とは、ハンクス平衡塩（Hank's Balanced Salt Solution）Gibco BRL 14065-056 10Xを10倍希釈することによって得られる。用いるハンクス塩の最終濃度は、以下の通りである。

CaCl₂: 0.14g/l

KCl : 0.4 g/l

KH₂PO₄ : 0.06 g/l

MgCl₂ · 6H₂O : 0.1 g/l

MgSO₂ · 7H₂O : 0.1 g/l

5 NaCl : 8 g/l

Na₂HPO₄ · 7H₂O : 0.09 g/l

D-glucose : 1 g/l

作用薬を投与する5分前に、種々の濃度の被験化合物を細胞に投与した。

【表1】

10 表1：メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
製造例8の化合物	7.65
製造例32の化合物	10.45

上記表1に示す通り、本発明化合物は、優れたメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗活性を有する。

ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aを安定に発現しているCHO
 15 細胞を検定バッファー (Locke's buffer及び1mM IBMX
 (3-イソブチル-1-メチルキサンチン))とともに37℃で10分間インキュベートし、種々の濃度の被験化合物を細胞に適用してさらに10分間インキュベートした。アゴニスト (L-AP4 0.5mM) 及び10μMホルスコリンを投与後20分後に、この細胞の細胞内cAMPを測定した。cAMP測定は、
 20 cAMP EIAシステム (Amersham Pharmacia Biotech社、英国バッキンガムシャーLittle Chalfont) を使用した。

以上の結果、一般式 (I-a) で表されるイソキサゾロピリドン誘導体は、メ

タボトロピックグルタミン酸受容体、中でもメタボトロピックグルタミン酸受容体7が関与すると考えられる疾患、例えば不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、てんかん等の各種精神疾患、例えばアルツハイマー病、多発梗塞性痴呆症等の各種痴呆症或いは注意・認知機能障害、例えばパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症等の退行性運動疾患、例えば脳梗塞、一過性脳虚血発作、或いは頭部外傷等による神経学的疾患、或いは神経障害、癌等による急性、持続性疼痛等の処置剤として有用である。

一般式(I-a)で表されるイソキサゾロピリドン誘導体は、経口又は非経口的に投与することができる。本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、アオルピタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として、製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは座剤等の固形剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤の分野において通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0乃至100重量%、好ま

しくは1.0乃至60重量%の割合で含有することができる。

本発明に係る化合物を例えば臨床の場合で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1乃至100mg/kgを1乃至数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001乃至10mg/kgを1乃至数回に投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

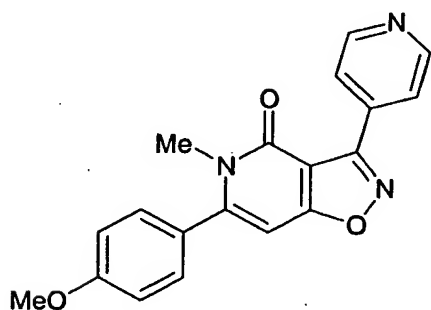
以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

- s : シングレット
- d : ダブレット
- dd : ダブルダブレット
- 15 t : トリプレット
- m : マルチプレット
- br : ブロード
- q : クインテット
- J : カップリング定数
- 20 Hz : ヘルツ

製造例1

5-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジン-4イル-イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



25 参考例6で得られた5-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-3-(ピ

リジン-4-イル)-N-メチル-4-イソキサゾールカルボキサミド (52 mg, 0.15 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に、パラトルエンスルホン酸-水和物 (25 mg) を加え、その反応液を 5 時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水及びクロロホルムの混合溶媒に注ぎ、有機層を分離した。有機層を無水硫酸
5 マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel[®] C-300 溶出溶媒; クロロホルム-MeOH (50:1)) で精製し、表題化合物を得た (30 mg、収率 60%)。

上記製造例 1 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

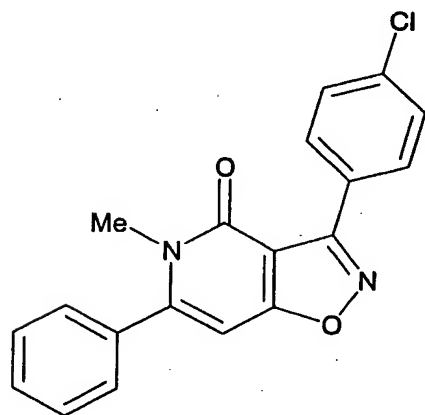
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.45 (s, 3H),
10 3.90 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.30 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.80 (d, J=6.2 Hz, 2H)

ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 334

参考例 1 乃至 6 及び製造例 1 の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを
15 組み合わせることにより下記に示した製造例 2 乃至 10 の化合物を合成することができる。

製造例 2

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ[4, 5
c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



20

上記製造例 2 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.42 (s, 3H),
6.55 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.46-7.56

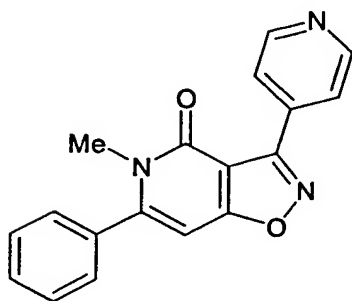
(m, 5H), 8.29–8.34 (m, 2H)

ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 337

製造例 3

5-メチル-3-ピリジン-4-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c]

5 ピリジン-4 (5H) -オンの合成



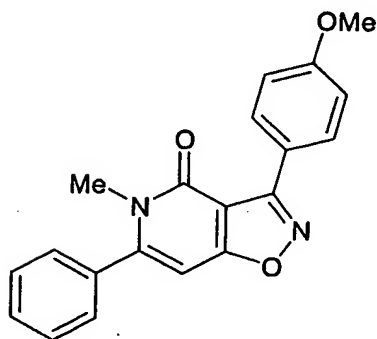
上記製造例 3 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.43 (s, 3H),
6.59 (s, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.50–7.58
10 (m, 3H), 8.28–8.33 (m, 2H), 8.77–8.83 (m, 2H)

ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 304

製造例 4

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ [4,
15 5c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成



上記製造例 4 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

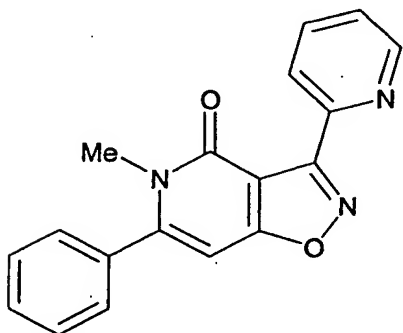
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.41 (s, 3H),
3.88 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz,

2 H) , 7. 3 4 - 7. 4 4 (m, 2 H) , 7. 4 9 - 7. 5 5 (m, 3 H) ,
8. 3 3 (d, J = 9. 0 H z, 2 H)

E S I - M S (m/e) : (M+H)⁺ = 3 3 3

製造例 5

- 5 5-メチル-3-ピリジン-2-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5 c]
ピリジン-4 (5 H) -オンの合成



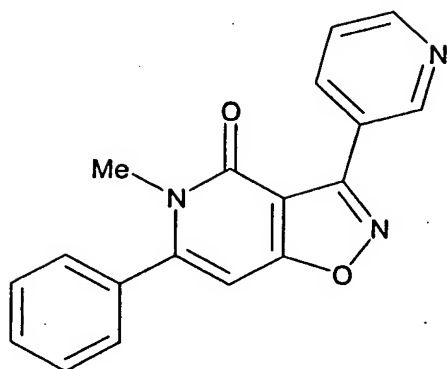
上記製造例 5 で得られた化合物の NMR 及び M a s s データを下記に示す。

- ¹H NMR (3 0 0 M H z, C D C l₃) δ p p m : 3. 4 2 (s, 3 H) ,
10 6. 5 8 (s, 1 H) , 7. 3 9 - 7. 4 6 (m, 3 H) , 7. 5 1 - 7. 5 7
(m, 3 H) , 7. 9 0 (d t, J = 1. 8 H z, 7. 7 H z, 1 H) , 8. 5
8 (d t, J = 1. 1 H z, 7. 7 H z, 1 H) , 8. 8 2 - 8. 8 6 (m, 1
H)

E S I - M S (m/e) : (M+H)⁺ = 3 0 4

15 製造例 6

- 5-メチル-3-ピリジン-3-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5 c]
ピリジン-4 (5 H) -オンの合成



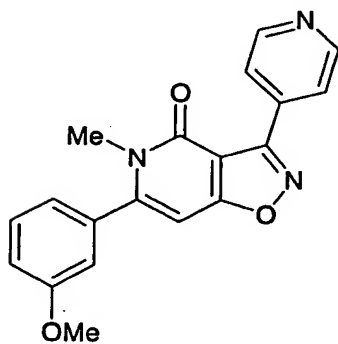
上記製造例6で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (s, 3H),
6.58 (s, 1H), 7.37–7.48 (m, 3H), 7.49–7.58 (m,
5 3H), 8.71–8.79 (m, 2H), 9.41–9.46 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+=304$

製造例7

5-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ[4,5c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



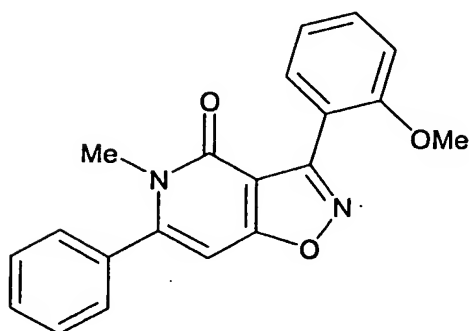
上記製造例7で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (s, 3H),
3.87 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.91–6.93 (m, 1H),
6.95–7.00 (m, 1H), 7.04–7.09 (m, 1H), 7.42–
15 7.47 (m, 1H), 8.30 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 8.80 (d,
 $J=6.2\text{Hz}$, 2H)

ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+=334$

製造例8

5-メチル-3-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



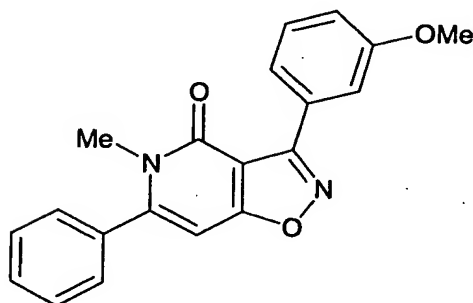
上記製造例8で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

- 5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.33 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 5H)

ESI-MS (m/e) : (M+H) $^+$ = 333

製造例9

- 10 5-メチル-3-(3-メトキシフェニル)-6-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



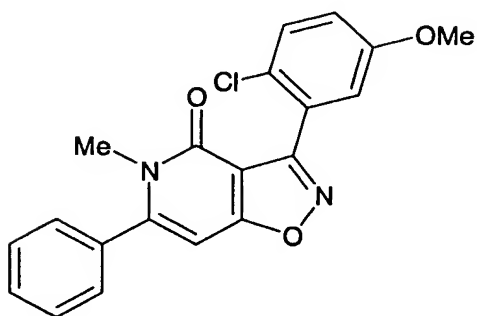
上記製造例9で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

- 15 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.41 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.91-7.97 (m, 2H)

ESI-MS (m/e) : (M+H) $^+$ = 333

製造例10

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

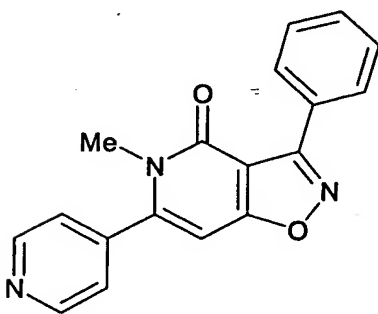


上記製造例10で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

- 5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.69 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=3.1\text{Hz}$, 8.8Hz, 2H), 7.10 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H)
- 10 ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=367$

製造例11

5-メチル-3-フェニル-6-ピリジン-4-イルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



- 15 参考例7で得られたレジン40mg (0.016mmol)をTHF0.5mlに懸濁させた後に、0.5Mカリウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液1.0mlを加え、室温にて20分攪拌した。この中に、ニコチン酸メチルエステル5.7mg (5.7mg, 0.048mmol)を加え、反応液をさらに室温にて2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンをDMF、MeOH、

THF、塩化メチレンの順で、2回ずつ洗浄した。得られたレジンに50% TFA / 塩化メチレン溶液を加え、当該反応液を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、塩化メチレンで洗浄後、得られた濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣に90% TFA / 塩化メチレン溶液を加え、当該反応液を室温にて12時間放置した後、減圧下濃縮して、表題化合物を得た(3.0 mg、収率63%)。

上記製造例11で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

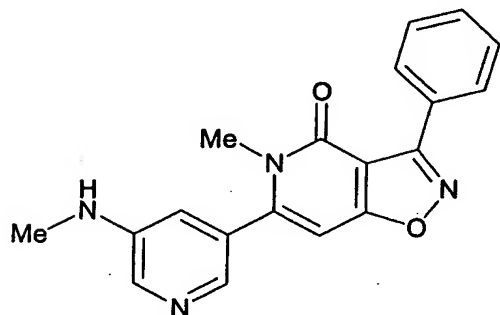
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.48–7.55 (3H, m), 8.25–8.30 (2H, m), 8.83 (2H, d, $J=6.0$ Hz)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 304$

製造例11の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより下記に示した製造例12乃至33の化合物を合成することができる。

製造例12

5-メチル-6-[5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



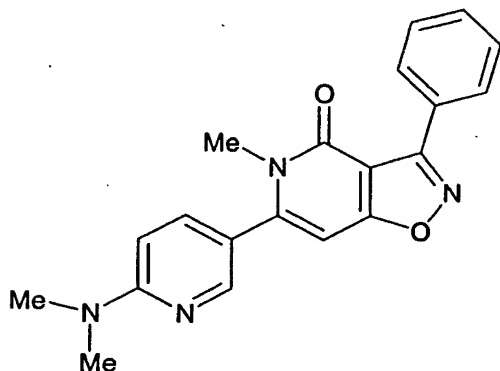
上記製造例12で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 2.93 (3H, brs), 3.45 (3H, s), 4.09 (1H, m), 6.38 (1H, dd, $J=2.7, 1.9$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.48–7.56 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.26–8.30 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 333$

製造例 13

6- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] -5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

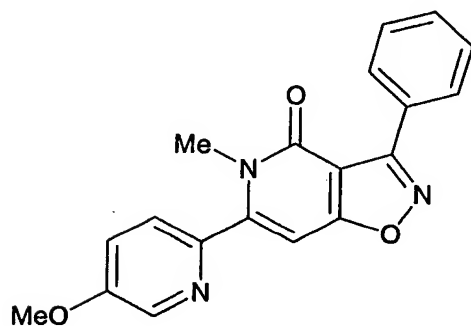


- 5 上記製造例 13 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。
 ^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.18 (6H, s), 3.49 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J=8.9, 0.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.25-8.31 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 347$

製造例 14

6- (5-メトキシピリジン-2-イル) -5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成



上記製造例 14 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

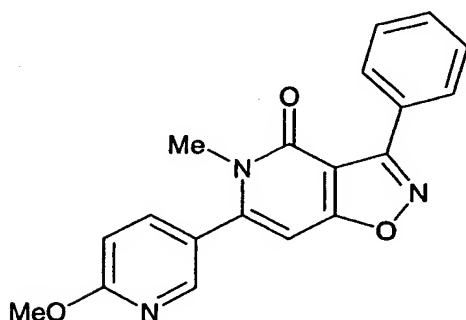
^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.50 (3H, s), 3.

9.6 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.6, 2.9$ Hz), 7.48–7.55 (4H, m), 8.29 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J, 2.9$ Hz)

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 334$

5 製造例 15

6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



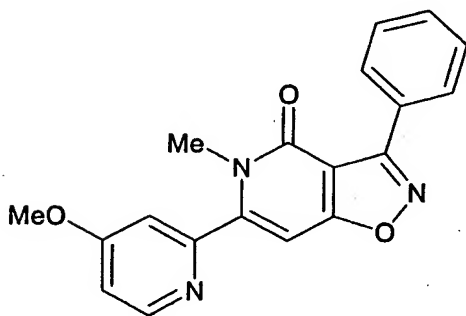
上記製造例 15 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

10 ^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.6, 2.5$ Hz), 8.25–8.30 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 334$

15 製造例 16

6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



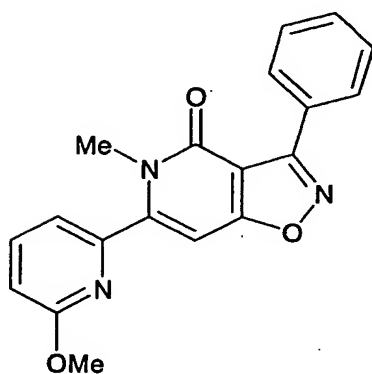
上記製造例 16 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.51 (3H, m), 8.29 (2H, m), 8.57 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$)

5 ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=334$

製造例 17

6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



10 上記製造例 17 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

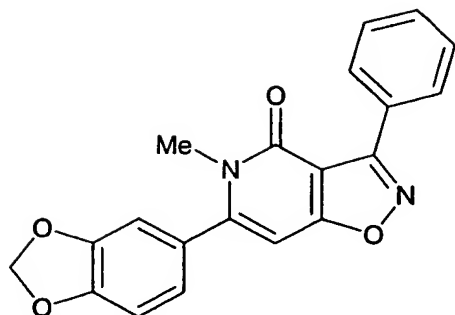
^1H NMR (300Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.54 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J=8.4, 0.8$), 7.12 (1H, dd, $J=7.2, 0.8\text{Hz}$), 7.50-7.55 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=8.4, 7.2\text{Hz}$), 8.2

15 7-8.32 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=334$

製造例 18

6-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



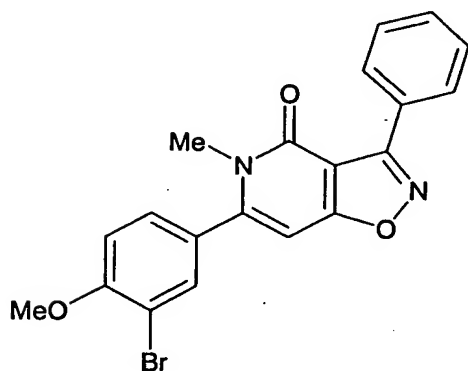
上記製造例18で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (3H, s),
 6.08 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=1.7$,
 5 7.07 Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.9$, 1.7 Hz), 6.93
 (1H, dd, $J=7.9$, 0.7 Hz), 7.49–7.55 (3H, m),
 8.27–8.31 (2H, m)

ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+=347$

製造例19

10 6-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



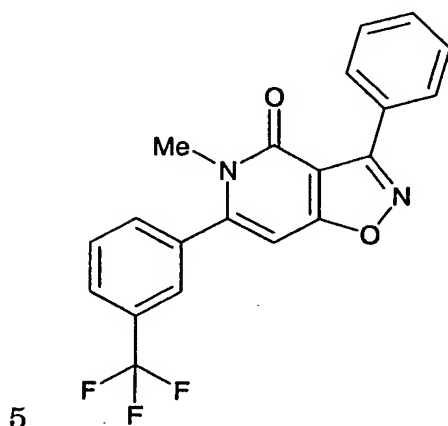
上記製造例19で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (3H, s),
 15 4.00 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.5$,
 5 Hz), 7.35 (1H, dd, $J=8.5$, 2.2 Hz), 7.50–7.56
 (3H, m) 7.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.28–8.31
 (2H, m),

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 412$

製造例 20

5-メチル-3-フェニル-6-[3-(トリフルロメチル)フェニル]イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



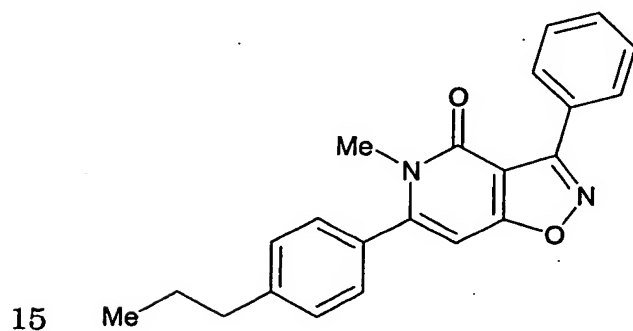
上記製造例 20 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.41 (3H, s),
 6.58 (1H, s), 7.49–7.55 (3H, m), 7.63 (1H, m),
 7.66–7.72 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$
 10 Hz), 8.27–8.32 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 371$

製造例 21

5-メチル-3-フェニル-6-[4-プロピルフェニル]イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



上記製造例 21 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

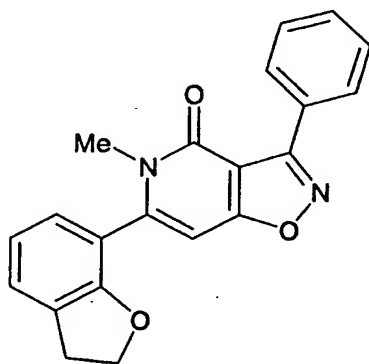
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.99 (3H, t, J

=7.3 Hz), 1.70 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.43 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.32 (4H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 8.27-8.32 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=345$

5 製造例22

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



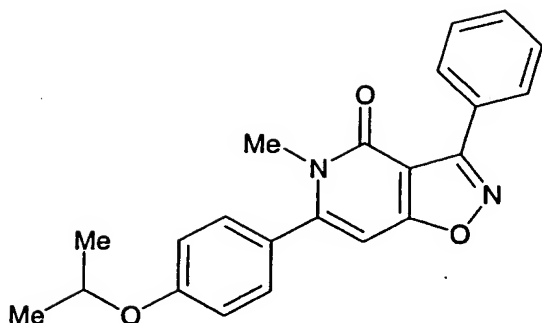
上記製造例4で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.32 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.45 (3H, s), 4.64 (2H, t, 8.8 Hz), 6.56 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 8.26-8.32 (2H, m)

15 ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=345$

製造例23

6-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



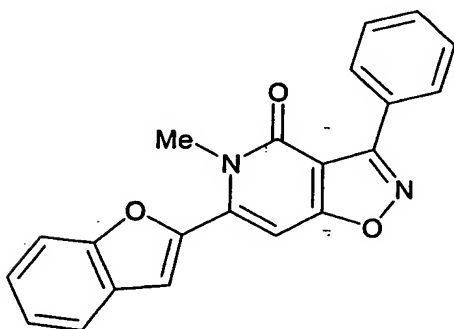
上記製造例 23 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.44 (3H, s), 4.64 (1H, sex, 6.1 Hz),
 5 6.53 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47–7.57 (3H, m), 8.27–8.33 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=361$

製造例 24

10 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ
 [4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



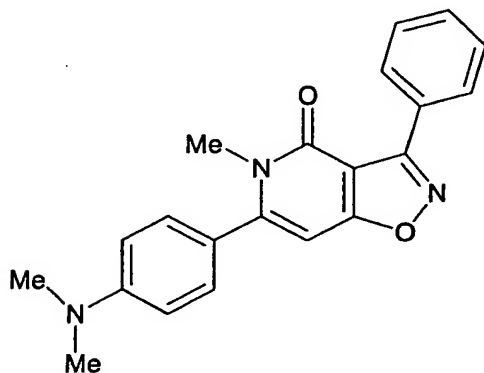
上記製造例 24 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.73 (3H, s),
 15 7.01 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=0.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, ddd, $J=7.6, 7.2, 0.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, ddd, $J=8.3, 7.2, 1.3\text{ Hz}$), 7.53 (3H, m), 7.58 (1H, m),
 7.70 (1H, dt, $J=8.3, 0.9\text{ Hz}$), 8.27–8.31 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 343$

製造例 25

6-〔4-(ジメチルアミノ)フェニル〕-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ〔4,5-c〕ピリジン-4(5H)-オンの合成



上記製造例 25 で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

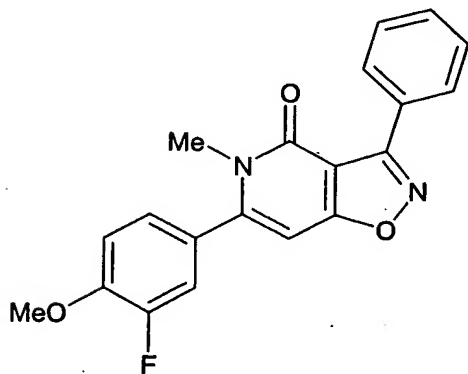
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.05 (6H, s),
 3.48 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J=8.9$ Hz),
 7.27 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.49-7.56 (3H, m),
 8.28-8.32 (2H, m)

10

ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 346$

製造例 26

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ〔4,5-c〕ピリジン-4(5H)-オンの合成



上記製造例 26 で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

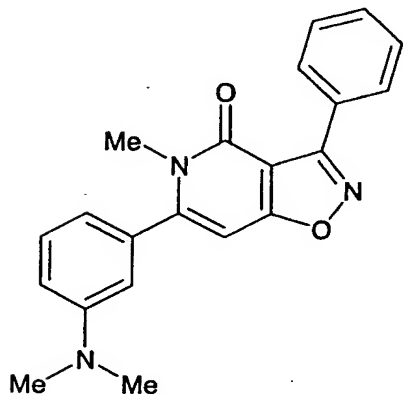
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (3H, s),

3. 98 (3H, s), 6. 53 (1H, s), 7. 06-7. 18 (3H, m),
7. 49-7. 55 (3H, m), 8. 26-8. 32 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺=351

製造例 27

- 5 6-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-メチル-3-フェニルイソキサ
ゾロ[4, 5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



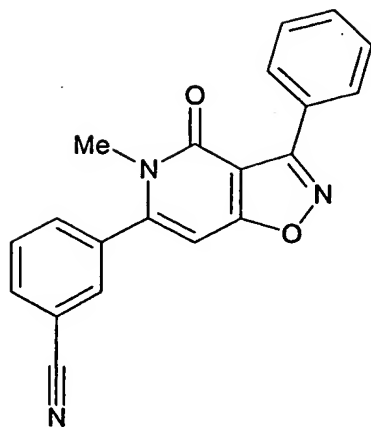
上記製造例 27 で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 3. 01 (6H, s),
10 3. 44 (3H, s), 6. 57 (1H, s), 6. 65 (1H, dd, J=0.
9, 0. 8Hz), 6. 68 (1H, dd, J=7. 5, 0. 9Hz), 6. 8
3 (1H, dd, J=8. 5, 0. 8Hz), 7. 34 (1H, dd, J=8.
5, 7. 5Hz), 7. 49-7. 55 (3H, m), 8. 28-8. 32 (2
H, m)

- 15 ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺=346

製造例 28

- 3-(5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ
[4, 5-c]ピリジン-6-イル) ベンゾニトリルの合成



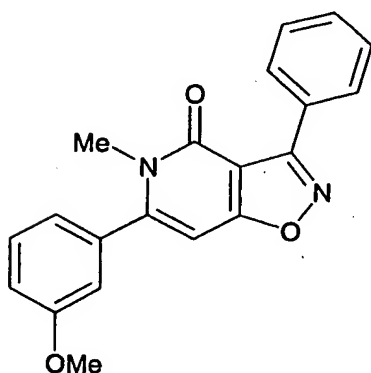
上記製造例28で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.39 (3H, s),
 6.54 (1H, s), 7.47–7.56 (3H, m), 7.64–7.71
 5 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.5, 1.2\text{Hz}$), 7.88–
 7.90 (1H, m), 8.24–8.31 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=328$

製造例29

6-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,
 10 5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



上記製造例29で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

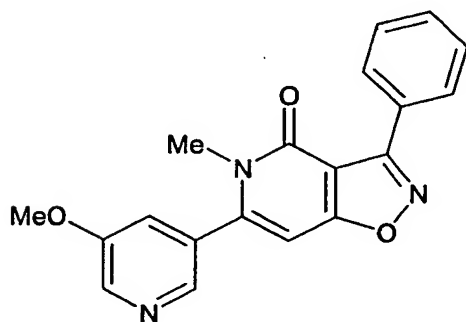
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (3H, s),
 3.87 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.9
 15 8 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.1,$
 7.8Hz), 7.49–7.55 (3H, m), 8.27–8.32 (2H,

m)

E S I - M S (m/e) : (M+H)⁺ = 333

製造例 30

6 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 3 - フェニルイソキサ
 5 ゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 (5H) - オンの合成



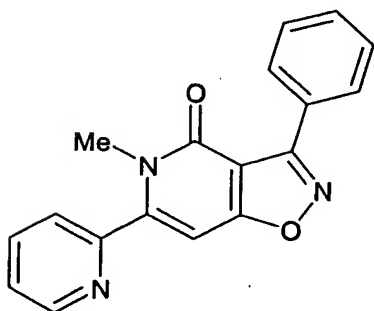
上記製造例 30 で得られた化合物の NMR 及び M a s s データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.43 (3H, s),
 3.95 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 2.8,
 10 8, 1.8 Hz), 7.49 - 7.57 (3H, m), 8.26 - 8.32 (3
 H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz)

E S I - M S (m/e) : (M+H)⁺ = 333

製造例 31

5 - メチル - 3 - フェニル - 6 - ピリジン - 2 - イル - イソキサゾロ [4, 5 -
 15 c] ピリジン - 4 (5H) - オンの合成



上記製造例 31 で得られた化合物の NMR 及び M a s s データを下記に示す。

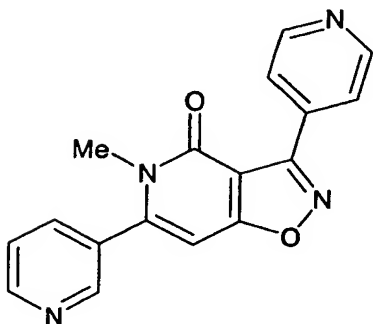
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.49 (3H, s),
 6.65 (1H, s), 7.46 (1H, ddd, J = 7.7, 4.8, 1.0

Hz), 7.49–7.57 (4H, m), 7.90 (1H, dt, $J=1.8, 7.7$ Hz), 8.26–8.31 (2H, m), 8.78 (1H, ddd, $J=4.8, 1.8, 1.0$ Hz)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=304$

5 製造例 32

5-メチル-6-ピリジン-3-イル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ
[4, 5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



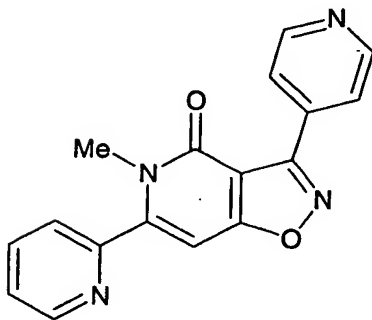
上記製造例 32 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.48–7.54 (1H, m), 7.75–7.81 (1H, m), 8.28 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=2.3, 0.8$ Hz), 8.78–8.84 (3H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=305$

15 製造例 33

5-メチル-6-ピリジン-2-イル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ
[4, 5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



上記製造例 33 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.51 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.46–7.51 (1H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.90–7.96 (1H, m), 8.28 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 8.74 (1H, dd, $J=2.3, 0.8\text{ Hz}$), 8.78–8.

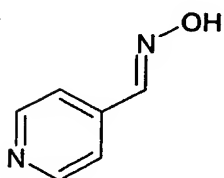
5 84 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=305$

なお、製造例20、22、24、25、26、27、28、29及び31の化合物は、分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F254, Art 5744 (メルク社製) ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製した。

10 参考例1

ピリジン-4-アルドキシムの合成



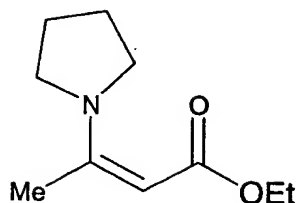
15 イソニコチンアルデヒド (5.4 g, 50 mmol) と塩酸ヒドロキシルアミン (4.2 g, 61 mmol) とを MeOH 水の混合溶媒に溶解し、反応液を5時間加熱還流し、冷却後、減圧下溶媒を留去する。残渣に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで有機層を抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮して、表題化合物を得た (5.6 g、収率94%)。また、上記ピリジン-4-アルドキシムは、市販品を用いてもよい。

20 上記参考例1で得られた化合物のNMRデータを下記に示す。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.64 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H)

参考例2

エチル-3-ピロリジノクロトナートの合成



アセト酢酸エチル (13 ml, 102 mmol) とピロリジン (8.5 ml, 102 mmol) をトルエンに溶解し、2時間共沸した。続いて、減圧下溶媒を除去して、表題化合物を得た (18.3 g, 収率98%)。また、エチル-3-

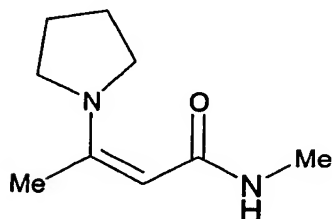
5 ピロリジノクロトナートは市販品を用いてもよい。

上記参考例2で得られた化合物のNMRデータを下記に示す。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.83–2.03 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.20–3.43 (m, 4H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.47 (s, 1H)

参考例3

N-メチル-3-ピロリジン-クロトンアミドの合成



メチル アセトアセトアミドの水溶液 (1.5 g, 約13 mmol) をトルエン (20 ml) に溶かし、これにピロリジン (1.6 mL, 20 mmol) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。反応液を0度に冷やし、生成した固体を濾取、洗浄後、減圧下乾燥し目的物を1.1 g (6.5 mmol, 50%) 得た。

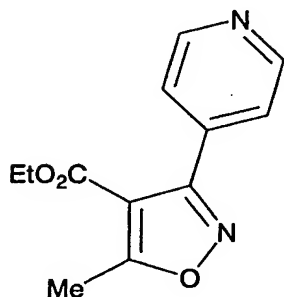
上記参考例3で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1.88–1.92 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.79 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 3.24 (br, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.90 (br, 1H)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 169$

参考例4

4-エトキシカルボニル-5-メチル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾールの合成



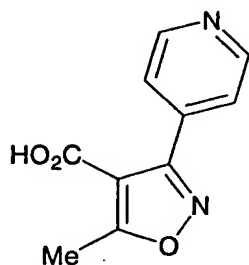
- N-クロロコハク酸イミド (2.66 g, 20 mmol) をクロロホルム (1
 5 2 ml) に溶解し、これにピリジン (0.125 ml) 及び上記参考例1で得ら
 れたピリジン-4-アルドキシム (2.4 g) のクロロホルム溶液 (36 ml)
 を室温で加え、30分攪拌した。続いて参考例2で得られたエチル-3-ピロリ
 ジノクロトナート (3.6 g, mmol) のクロロホルム溶液 (2 ml) を加え
 た後、反応溶液を50度に昇温し、トリエチルアミン (2.7 ml) のクロロホ
 10 ルム溶液 (9 ml) を1時間かけて滴下し、50℃で終夜攪拌した。反応液を室
 温まで冷却後、飽和重曹水に移しクロロホルムで抽出し、集めた有機層を硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (Wakogel[®] C-300 溶出溶媒; ヘキサン-酢酸エ
 チル (3:1)) により精製して、表題化合物を異性体混合物として得た (1.
 15 8 g、収率39%)。

上記参考例4で得られた化合物のNMRデータを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.72 (d, J=6.0 Hz, 2H)

20 参考例5

5-メチル-3-ピリジン-4-イル-4-イソキサゾールカルボン酸の合成



上記参考例4で得られた4-エトキシカルボニル-5-メチル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾールをMeOH (3 ml) に溶解し、この反応液に3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて、反応混合液を室温で2時間攪拌した。次いで、この反応液に、1 M HCl 水溶液 (15 ml) を氷冷下で加え反応液を中和した。生成した固体を濾取し、固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥して表題化合物 (1.3 g、収率82%) を得た。

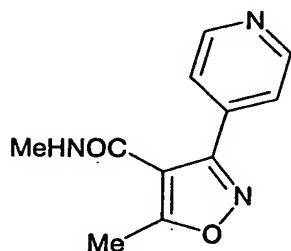
上記参考例5で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.71 (s, 3H),
 10 7.74 (br, 2H), 8.62 (br, 2H)

ESI-MS (m/e): $(\text{M}-\text{H})^- = 204$

参考例6

N, 5-ジメチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボキサミドの合成



15 上記参考例5で得られた5-メチル-3-ピリジン-4-イル-4-イソキサゾールカルボン酸 (500 mg, 2.5 mmol) をN, N-ジメチルギ酸アミド (10 ml) に溶解し、この溶液に塩酸メチルアミン (333 mg, 4.9 mmol)、HOBt (496 mg, 3.7 mmol)、WSC (702 mg, 3.7 mmol) 及びトリエチルアミン (1.02 ml, 7.3 mmol) を加え、
 20 その反応混合液を室温で5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に移し、有機層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウム

で乾燥後、溶媒を減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た（360mg，収率66％）。

また、参考例6の化合物は、以下の方法によっても製造することができる。

N-クロロコハク酸イミド（292mg，2.2mmol）をクロロホルム（6
5 ml）に溶解し、これにピリジン（0.040ml）及び参考例1で得られたピ
リジン-4-アルドキシム（2.4g）のクロロホルム溶液（6ml）を室温で
加え、50度で30分間攪拌した。続いて参考例3で得られたメチル-3-ピロ
リジノクロトンアミド（244mg，2mmol）を室温に加えた後、反応溶液
を50度に昇温し、トリエチルアミン（0.306ml）を10分かけて滴下し、
10 50℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和重曹水に移しクロロホル
ムで抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し
て得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Wakogel^{RC}-
300 溶出溶媒；クロロホルム-メタノール（20：1））により精製して、
表題化合物を得た（242mg，収率56％）。

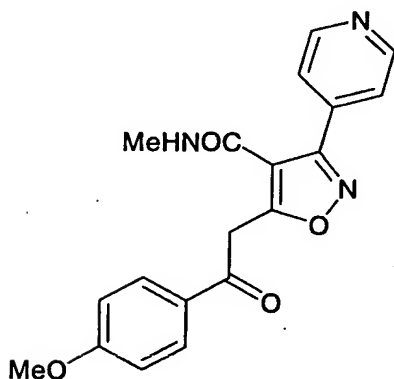
15 上記参考例6で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

¹H NMR（300MHz，CD₃OD）δ ppm：2.68（s，3H），
2.89（d，J=4.7Hz，3H），5.50（br，1H），7.58（b
rd，J=5.0Hz，2H），8.75（brd，J=5.0Hz，2H）

ESI-MS（m/e）：（M+H）⁺=218

20 参考例7

5-（4-メトキシフェニルカルボニルメチル）-3-（ピリジン-4-イル）-
N-メチル-4-イソキサゾールカルボキサミドの合成



上記参考例6で得られたN, 5-ジメチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボキサミド (100mg, 0.46mmol) を窒素雰囲気下、脱水THF (3ml) に溶解して、反応液を-78℃に冷却した。この反応液にn-BuLi (0.75ml, 1.2mmol) を滴下して、-78℃で当該反応液を1.5時間攪拌した後、次いでこの反応液にパラメトキシ安息香酸メチル (191mg, 1.2mmol) のTHF溶液 (1ml) を加えた。反応混合液を-78℃で、1時間攪拌した後、反応液を飽和重曹水に移し、有機層をクロロホルムで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel[®] RC-300 溶出溶媒; クロロホルム-MeOH (30:1)) で精製して、表題化合物を得た (52mg、収率32%)。

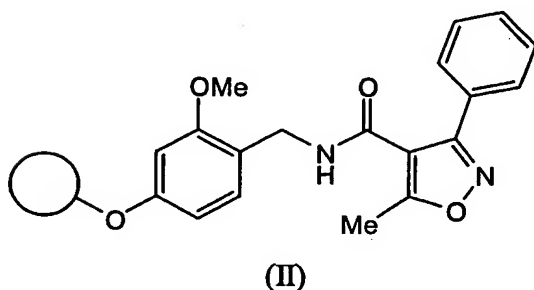
上記参考例7で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 2.92 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13-7.20 (br, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.73-8.74 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): (M+H)⁺=352

参考例8

20 下記式 (II)



[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物 (II) の合成

市販のArgoGel-MB-CHO Resin[®] (0.4mmol/g) 5.0gをDMF (20ml) とAcOH (1.0ml) とに懸濁させた後、順次メチルアミン塩酸塩 (405mg)、NaBH(OAc)₃ (2.12g) を

加え、室温にて12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンを、DMF、MeOH、THF、塩化メチレンの順で2回ずつ洗浄し、乾燥させた。得られたレジンに、脱水塩化メチレン(30ml)を加え懸濁させた後、順次N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.2ml)、5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボン酸(2.03g)及びDMC(1.70g)を加え室温にて、1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンをDMF、MeOH、THF及び塩化メチレンで2回ずつ洗浄し次いで、乾燥させて前記式(I I)で表されるレジンを得た。

以下に本発明の化合物の製剤例を示すが、本発明の化合物の製剤は本製剤例に限定されるものではない。

製剤例1

製造例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、 $35.0\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

製剤例2

製造例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 $177\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とした。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製した。

製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

産業上の利用可能性

上記式〔I-a〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有しているため、例えば不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛

5 又は退行性神経障害等の治療及び／又は予防に有用である。

10

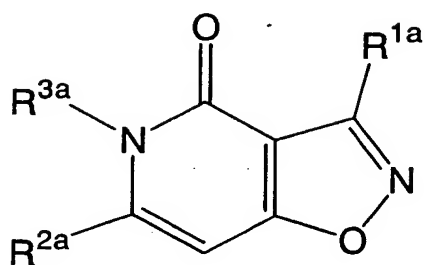
15

20

25

請求の範囲

(1) 式 (I-a)



[I-a]

- 5 [式中、 R^{1a} は置換されていてもよい、ヘテロアリール基又はフェニル基を示し、 R^{2a} は置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基を示し、 R^{3a} はメチル基を示す（ただし、（1） R^{1a} が無置換のフェニル基である場合、 R^{2a} はパラ置換のフェニル基であって、その置換基がメトキシ基、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、フルオロ基、プロモメチル基又はジメチルアミノメチル基である場合を、及び R^{2a} が無置換のヘテロアリール基である場合を意味せず、また（2） R^{1a} が4-トリル基又は4-フルオロフェニル基である場合、 R^{2a} は無置換のフェニル基、4-メトキシフェニル基又は4-フルオロフェニル基を意味しない）]で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- 15 （2） R^{1a} が置換されていてもよいヘテロアリール基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- （3） R^{1a} が置換されていてもよいピリジル基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- （4） R^{1a} が4-ピリジル基であり、かつ R^{2a} がメトキシ基で置換された、フェニル基又はピリジル基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- 20 （5） R^{1a} がメトキシ基で置換されたフェニル基であることを特徴とする請求項

1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(6) R^{1a} がメトキシ基で置換されたフェニル基であり、かつ R^{2a} が無置換のフェニル基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

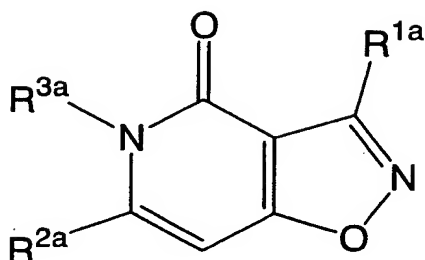
5 (7) R^{1a} が4-ピリジル基であり、かつ R^{2a} が3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(8) R^{1a} が無置換のフェニル基であり、かつ R^{2a} が5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、
10 3, 4-メチレンジオキシフェニル基又は5-メトキシ-2-ピリジル基であることを特徴とする請求項1記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(9) 請求項1乃至8に記載の新規イソキサゾロピリドン誘導体を有効成分とする不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、
15 多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、疼痛又は退行性神経性障害等の処置剤。

要 約 書

本発明は、式 [I-a]



[I-a]

- 5 [式中、 R^{1a} は置換されていてもよい、ヘテロアリール基又はフェニル基を示し、 R^{2a} は置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基を示し、 R^{3a} はメチル基を示す（ただし、（1） R^{1a} が無置換のフェニル基である場合、 R^{2a} はパラ置換のフェニル基であって、その置換基がメトキシ基、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、フルオロ基、プロモメチル基又はジメチルアミノメチル基である場合を、及び R^{2a} が無置換のヘテロアリール基である場合を意味せず、及び（2） R^{1a} が4-トリル基又は4-フルオロフェニル基である場合、 R^{2a} は無置換のフェニル基、4-メトキシフェニル基又は4-フルオロフェニル基を意味しない）] で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。
- 15 本発明のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有し、例えば不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛又は退行性神経障害等の治療に有用である。